[19]中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1120037A

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94107876.0

[51]Int.Cl[6]

C07D209/42

[43]公开日 1996年4月10日

[22]申请日 94.7.15

[30]优先权

[32]93.7.17 [33]DE[31]P4324043.7

[71]申请人 默克专利股份有限公司

地址 联邦德国达姆施塔特

[72]发明人 M·浩福

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 张元忠

权利要求书 1 页 说明书 2 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 制备吲哚衍生物的方法

[57]摘要

本发明涉及制备3-（3-羧基丙基）-5-甲氧基吲哚-2-羧酸（Ⅰ）的新方法，其特征在于用含1-3个碳原子的羧酸环化6-乙氧甲酰-6-对-甲氧基苯基亚肼基己酸（Ⅱ），用强无机碱处理包括Ⅰ，Ⅰ单乙酯和Ⅰ二乙酯的所得混合物，然后通过用强酸处理把所得的盐转变成游离酸（Ⅰ）。

权　利　要　求　书

1、制备3－〔3－羧基丙基〕－5－甲氧基吲哚－2－羧酸〔Ⅰ〕的方法，其特征在于用含1－3个碳原子的羧酸环化6－乙氧甲酰－6－对－甲氧基苯基亚肼基已酸〔Ⅱ〕，用强无机碱处理包括Ⅰ，Ⅰ单乙酯和Ⅰ二乙酯的所得混合物，然后通过用强酸处理把所得的盐转变成游离酸〔Ⅰ〕。

说　　明　　书

制备吲哚衍生物的方法

本发明涉及制备3－（3－羧基丙基）－5－甲氧基吲哚－2－羧酸（Ⅰ）的新方法。

至今为止一直通过6－乙氧甲酰－6－对－甲氧基苯基亚肼基己酸（Ⅱ）与硫酸／乙醇反应得到Ⅰ的乙酯（同时酯化），分离后者，随后用氢氧化钠乙醇溶液水解来制备此化合物。然而，此方法的总产率（54％）并不令人满意。

本发明的目的是找到制备Ⅰ的改进方法。

现已发现：Ⅱ的环化也可通过使用含1－3碳原子的羧酸来实现。另外，此产品是二羧酸Ⅰ与它的单乙酯和双乙酯的混合物。然而，可直接用强无机碱处理此混合物，随后酸化，得到高产率的Ⅰ。

本发明涉及制备3－（3－羧基丙基）－5－甲氧基吲哚－2－羧酸（Ⅰ）的方法，其特征在于用含1－3个碳原子的羧酸环化6－乙氧甲酰－6－对－甲氧基苯基亚肼基己酸（Ⅱ），用强无机碱处理包括Ⅰ，Ⅰ单乙酯和Ⅰ二乙酯的所得混合物，然后通过用强酸处理把所得的盐转变成游离酸（Ⅰ）。

酸Ⅰ也用作生产Roxindol中的中间体。

在20到120℃温度下，优选在沸腾温度下，有利地进行用羧酸环化Ⅱ。反应时间在约1到200小时之间，优选在10到30小时之间。以Ⅱ计，使用大约0.5到10，优选1到2，份（按重量计）的

羧酸是有益的。优选使用无水形式的羧酸。低水含量〔至多约10%〕使产率下降百分之几，但无其它损害。较高水含量导致极低产率。优选的羧酸是乙酸，但甲酸或丙酸也很合适。

随后通过蒸发有利地将反应混合物浓缩，然后用强无机碱，优选用碱金属氢氧化物，尤其是KOH，但例如也可用NaOH或碱土金属氢氧化物如$Ca(OH)_2$，在惰性溶剂或溶剂混合物如醇象甲醇，乙醇，或异丙醇或水或醇／水混合物，在约20到120°温度下，优选在60到100之间温度下处理所得的混合物。

最后酸化此混合物，用强酸有利，例如无机酸象盐酸或硫酸，之后游离酸I沉淀。为了用活性炭澄清溶液，先中和产品，随后再加无机酸到pH＜2是有利的。

实施例

煮沸66 g II和100 g乙酸的混合物21小时。蒸出乙酸，残余物溶于120 ml乙醇中，加入74 g 85%KOH和75 ml水，于80℃搅拌此混合物2小时。然后通过蒸发浓缩此混合物。残余物溶于200 ml水中，加入盐酸到pH为7.5，用活性炭处理此溶液，过滤，向滤出物中加入盐酸至pH＜2。过滤沉淀的游离酸I，用水洗，干燥。产量45.4 g，熔点：192－194℃〔从乙酸中结晶出来〕。